1937

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Professor Dr. med. O. Geßner

Über die Toxizität der Basisnarkotika Avertin, Pernocton, Rectidon, Evipan und Eunarcon im Vergleich zum Chloralhydrat

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von
Fritz Müller
Med.-Prakt. aus Halle (Saale)

STANFORD UNIVERSITY
AUG
2
1938
LIBRARY

Halle (Saale) 1937

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätten Halle (Saale), Dölauer Straße 14

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Professor Dr. med. O. Geßner

Über die Toxizität der Basisnarkotika Avertin, Pernocton, Rectidon, Evipan und Eunarcon im Vergleich zum Chloralhydrat

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Martin Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Fritz Müller
Med.-Prakt. aus Halle (Saale)

Halle (Saale) 1937

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätten Halle (Saale), Dölauer Straße 14

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Geßner.

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Cobet.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät Halle.

Tag der mündlichen Prüfung
25. Juni 1937

Meinen lieben Eltern
gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153306_0095

Inhaltsübersicht.

I. Einleitung

II. Experimenteller Teil

1. Allgemeine Vorbemerkungen über die chemische Zusammensetzung und einige physikalische Eigenschaften der Basisnarkotika
2. Versuche an Feuersalamanderlarven
3. Versuche an weißen Mäusen
3. Versuche an Kaninchen

III. Besprechung der Versuchsergebnisse

IV. Zusammenfassung

I. Einleitung.

Der Begriff der Basisnarkotika und der mit ihnen ausgeführten Basisnarkose ist vor ungefähr 10 Jahren zum ersten Male aufgetaucht. Die bis dahin übliche Form der Narkose, nämlich die reine Inhalationsnarkose mit gasförmig eingeatmeten Narkotika (später nicht gerade treffend Gasnarkose genannt), hatte neben ihren nicht zu verkennenden Vorzügen eine Reihe von Mängeln gezeigt, welche einer Abhilfe dringend bedurften. Diese Nachteile lagen hauptsächlich in der Schwierigkeit der Dosierung, in der Behinderung durch die Narkosemaske bei Operationen im Kopf- und Halsgebiet und besonders in den sehr unangenehmen Erregungszuständen bei Beginn der Narkose.

Es waren deshalb schon längere Zeit Bestrebungen im Gange, eine Narkose mit einer anderen Applikationsart, entweder rektal oder durch Injektion, zu erzeugen. Zur psychischen Schonung des Patienten hatte man schon früher die Opiumalkaloide als Einleitungsnarkotika verwendet. Ferner war gelegentlich bereits die intravenöse Äthernarkose versucht worden, die aber wegen der damit verbundenen Haemolysegefahr wieder aufgegeben werden mußte. Als dann später für eine Reihe fester chemischer Substanzen, die bereits als Schlafmittel Verwendung fanden, die narkotischen Eigenschaften entdeckt wurden, suchte man mit diesen Mitteln bei parenteraler Anwendung die Inhalationsnarkose zu ersetzen. Das Bestreben, damit eine Allgemeinbetäubung zu erzielen, hatte nicht den gewünschten Erfolg. Um eine Allgemeinnarkose von genügender Dauer mit diesen Schlafmitteln zu erreichen, mußte man von vornherein eine so große Dosis verabreichen, daß die Gefahr der toxischen Wirkung drohte. Bei der parenteralen Applikationsart dieser Narkotika konnte man die Narkosetiefe nicht regulieren. Vor allem ließ sich die Narkose bei Gefahr nicht unterbrechen, da die gewählten Mittel nicht, wie die Inhalationsnarkotika, durch die Lunge ausgeschieden werden, sondern im Körper in einer vom Arzt nicht zu beeinflussenden Weise mehr oder weniger rasch abgebaut werden. Der große Vorteil der Steuerbarkeit der Narkose mit den Inhalations- oder treffender gesagt Exhalationsnarkotika war also hier nicht mehr vorhanden. Man mußte also notgedrungen auf die Erzwingung der Vollnarkose (Toleranzstadium) verzichten, um dem „Nil nocere“ gerecht zu werden, und sich darauf beschränken, mit diesen nicht steuerbaren Mitteln nur eine Einleitung der Narkose, eine sog. Basisnarkose, herbeizuführen, und diese durch eine zusätzliche Gasnarkose zu vertiefen und zu unterhalten. Es handelt sich also dann um eine kombinierte Narkose mit dem Basisnarkotikum als Grundlage und dem Inhalationsanaesthetikum als steuerbarem Anteil.

Als erstes brauchbares Basisnarkotikum ist das Avertin anzusehen. Diesem folgten dann aus der Reihe der Barbitursäureabkömmlinge die Präparate Pernocton, Rectidon, Evipan und Eunarcon, die heute in der Praxis mehr oder weniger in Anwendung sind.

Es sind im Laufe der Zeit eine große Reihe von experimentellen Untersuchungen über die einzelnen Basisnarkotika von den verschiedenen Autoren ausgeführt worden, und auch die günstigen Erfahrungen in der Klinik lassen diese neue Form der Schmerzbekämpfung als aussichtsreich erscheinen.

Diese Narkotika auf ihre für die praktische Anwendung durchaus wichtige Toxizität vergleichend pharmakologisch zu prüfen, wurde mir von Herrn Professor Dr. Geßner als Aufgabe gestellt, und zwar sollte ich die Toxizität der genannten Basisnarkotika im Vergleich zu dem wohlbekannten, in seiner therapeutischen wie auch in der toxischen Wirkung gut durchforschten Chloralhydrat in Versuchen an mehreren Tierarten feststellen.

II. Experimenteller Teil.

1. Allgemeine Vorbemerkungen.

Untersucht wurden folgende Präparate:

1. Avertin (Tribrom-Aethylalkohol) CBr_3CH_2OH, Mol. Gew. 282,77
2. Pernocton (Isobutyl-β-bromallyl-barbitursaures Na.) $C_{11}H_{14}O_3N_2BrNa$, Mol. Gew. 325,039
3. Rectidon (Isoamyl-β-bromallyl-barbitursaures Na.) $C_{12}H_{16}O_3N_2BrNa$, Mol. Gew. 339,055
4. Evipan-Natr. (Methyl-cyclohexenyl-N-methyl-barbitursaures Na.) $C_{12}H_{15}O_3N_2Na$, Mol. Gew. 258,123
5. Eunarcon (Isopropyl-β-bromallyl-N-methyl-barbitursaures Na.) $C_{11}H_{14}O_3N_2BrNa$, Mol. Gew. 325,039
6. Chloralhydrat ($CCl_3CH(OH)_2$), Mol. Gew. 165,4

Von den 6 Narkotika sind Avertin und Chloralhydrat genügend wasserlöslich, um die zu den Versuchen notwendigen Konzentrationen herzustellen. Von den anderen Mitteln mußten mit Rücksicht auf die geringe Löslichkeit der Barbitursäuren die Natriumverbindungen benutzt werden. Alle Lösungen wurden täglich frisch hergestellt. Von Avertin und Chloralhydrat wurden die Substanzen selbst gebraucht, während die Verdünnungen für die anderen Mittel aus den im Handel befindlichen Ampullen (10 %ige Lösung) hergestellt wurden.

Als Versuchstiere dienten die Larven des Feuersalamanders, weiße Mäuse und Kaninchen. Von den einzelnen Präparaten wurden in Reihenversuchen bei den Kaltblütern die lähmenden und tödlichen

Schwellenkonzentrationen und bei den Warmblütern die minimal wirksamen, narkotischen und letalen Dosen bestimmt.

2. Versuche an Feuersalamanderlarven.

Die Larven des Feuersalamanders sind für größere Versuchsreihen besonders gut geeignet, da man von einem Muttertier eine genügend große Anzahl Larven (bis zu 50 Stück) bekommt. Dadurch ist man in der Lage, mit einer möglichst gleichmäßigen Reaktionsweise der Tiere rechnen zu können.

Bei meinen Versuchen ging ich so vor, daß ich die Tiere einzeln in Kristallisierschalen setzte, die etwa 25 ccm faßten. Die Schalen hatten alle den gleichen Durchmesser und die gleiche Höhe. Dadurch bekam jedes Tier dieselbe Wasseroberfläche zur Verfügung. In jede Schale wurden genau 20 ccm Lösung abgemessen. Die Lösungen wurden jeden Tag frisch mit Leitungswasser hergestellt. Es wurde auch darauf geachtet, daß die Versuche immer bei gleicher Temperatur (19°) ausgeführt wurden. Auf diese Weise wurden die tödlichen und lähmenden Schwellenkonzentrationen der Narkotika bestimmt.

Als Eintritt der Lähmung wurde, vom Beginn der Vergiftung an gerechnet, derjenige Zustand bezeichnet, wo die Tiere Rückenlage vertrugen und auf Reize (Berühren mit einem Glasstab) keine spontanen Bewegungen mehr ausführten. Sobald die Tiere gelähmt waren, wurden sie in reines Leitungswasser gebracht. Für die lähmenden Schwellenkonzentrationen selbst bestimmte ich auch noch die Zeit vom Flüssigkeitswechsel bis zur Erholung, d. h. bis die Larven wieder Schwimmbewegungen ausführten und ihre normale Körperlage beibehielten. Die Beobachtungszeit für den Eintritt der Lähmung betrug 4 Stunden.

Als tödliche Schwellenkonzentration kam diejenige in Betracht, welche innerhalb 4 Stunden den Tod der Larven herbeiführte. Der Tod wurde mit einer Lupe am Herzstillstand der Tiere festgestellt. Darauf wurden auch diese Tiere in Leitungswasser gebracht und zur Sicherung der Diagnose beobachtet, daß der Kreislauf nicht wieder in Gang kam. Jede Konzentration wurde an zwei Larven desselben Muttertieres geprüft, und die Grenzkonzentrationen noch an mehreren Paaren gesichert. Zu diesen Versuchen verbrauchte ich 138 Larven, von denen jede nur einmal benutzt wurde.

Eine Zusammenstellung der wesentlichen Ergebnisse meiner Versuche findet sich in den Tabellen I und II, welche die minimal tödlichen und lähmenden Schwellenkonzentrationen, und für die letzten auch die Erholungszeiten enthalten. Aus den Tabellen ergibt sich bei Vergleich der durch Fettdruck kenntlich gemachten Konzentrationen, daß von den untersuchten Narkotika das Avertin bezüglich der Narkosewirkung, gemessen an der minimal tödlichen Konzentration, das wirksamste ist, während das Chloralhydrat mit einer lähmenden Schwellenkonzentration von 1:700 die geringste Wirkung

aufweist. In Bezug auf die tödliche Konzentration ist es aber noch giftiger als das Evipan.

Um über die narkotische Wirksamkeit und Giftigkeit der Präparate einen Aufschluß zu bekommen, bestimmte ich rechnerisch den Quotienten aus minimal tödlicher und lähmender Konzentration, mithin die sogenannte relative therapeutische Breite. Sie ist im folgenden kurz zusammengestellt:

Avertin	40
Pernocton	8,3
Rectidon	11,1
Evipan	106
Eunarcon	28
Chloralhydrat	7

Die größte therapeutische Breite hat dabei das Evipan aufzuweisen; das narkotisch wirksamste Avertin dagegen nur 40, und das am wenigsten wirksame Chloralhydrat nur 7.

Da für die Beurteilung der Narkotika auch die Erholung aus der Narkose sehr bedeutsam ist, prüfte ich an den Salamanderlarven, wie schnell sich diese wieder erholten. Die Erholungszeit ist am kürzesten beim Avertin und am längsten beim Eunarcon. Das Chloralhydrat liegt hierbei etwas günstiger, indem es mit 60 Minuten Erholungszeit noch vor dem Evipan steht. Bei den besonderen Verhältnissen, die bei den Larven hinsichtlich der Resorption wie auch der Ausscheidung vorliegen, dürften diese Befunde naturgemäß nicht auf höhere Tiere, insbesondere nicht auf den Menschen, übertragen werden.

Bei meinen Versuchen konnte ich die Befunde von O. Geßner (8) und seinen Schülern Schlenkert (9) und Behrends (2), welche bei anderer Gelegenheit die lähmenden und tödlichen Dosen für Chloralhydrat und Avertin nach der von mir benutzten Methode mit den Salamanderlarven gefunden hatten, im wesentlichen bestätigen.

3. Versuche an weißen Mäusen.

Für die sechs Narkotika wurden auch an der weißen Maus Versuche über die Toxizität der Mittel ausgeführt. Und zwar für jedes Mittel sowohl bei subkutaner als auch bei intravenöser Zufuhr. Ich benutzte nur männliche Mäuse im Gewicht von 15—25 g. Die Tiere wurden, nachdem sie 24 Stunden gehungert hatten, auf $^1/_{10}$ g genau gewogen. Zur intravenösen Injektion wurden sie dann auf einen von O. Geßner konstruierten Operationstisch aufgespannt. Die Einspritzung geschah in eine der seitlichen Schwanzvenen der Mäuse. Zum besseren Auffinden dieser Venen wurden die Schwänze kurze Zeit in warmes Wasser getaucht. Dadurch erweitern sich die Gefäße, und die Injektion konnte mit einer dünnen Kanüle (Nr. 18) vorgenommen werden. Zur genauen Dosierung der Injektionsflüssigkeit benutzte ich eine Lieberg-Tuberkulinspritze von $^1/_4$ ccm Inhalt mit einer Einteilung in $^1/_{200}$ ccm. Es mußte auch darauf geachtet werden, daß die Injektionsdauer immer dieselbe war, da man sonst zu verschie

denen Resultaten kommt. Ich ging deshalb so vor, daß ich in 1 Minute (mit der Stoppuhr gemessen) die vorgesehene Injektionsmenge gleichmäßig einspritzte. Die Lösungen wurden mit Warmblüter-Ringerlösung hergestellt. Die Konzentration mußte auch so gehalten werden, daß höchstens $^1/_4$ ccm eingespritzt zu werden brauchte. Die subkutane Injektion geschah unter die Rückenhaut der Tiere. Es wurden so die minimal wirksamen, narkotischen und tödlichen Dosen für die weiße Maus bestimmt. Als minimal wirksame Dosis (Dosis efficax) wurde dabei diejenige Menge an Narkotikum betrachtet, welche bei den Mäusen noch Gangstörungen hervorrief, während die minimal narkotische Dosis (Dosis narcotica minima) dann angesehen wurde, wenn sie eben noch zur spontanen Seitenlage führte. Der Tod der Tiere (Dosis letalis minima) wurde an dem Aufhören der Atmung und anschließend bei der Sektion am Herzstillstand festgestellt. Jedes zu Tode gekommene Tier wurde sofort seziert. Zeigten sich dabei krankhafte Veränderungen, so wurde der Versuch nicht gewertet.

Da die Lösungen der Barbitursäurepräparate eine alkalische Reaktion zeigen, so mußte auch geprüft werden, ob besonders bei der intravenösen Injektion nicht schon durch die alkalische Reaktion für sich eine Wirkung bei den Tieren hervorgerufen wurde. Es wurde deshalb das P_H jeder einzelnen Lösung bestimmt und eine entsprechende Natriumhydroxydlösung den Tieren injiziert. Es konnten dabei keinerlei Vergiftungserscheinungen beobachtet werden, sodaß die Alkalität der Lösungen als unwesentlich anzusehen war.

Die wesentlichen Ergebnisse meiner Versuche finden sich in den Tabellen III—XIV. In der folgenden Tabelle XV habe ich dann die drei pharmakologisch wichtigen Dosen für jedes der Präparate zusammengefaßt, um sie miteinander vergleichen zu können.

Danach besitzen Chloralhydrat und Avertin die geringste Giftigkeit, während die vier Barbitursäurepräparate bedeutend giftiger sind. Unter den Barbitursäureabkömmlingen selbst ist das Eunarcon mit den niedrigsten Dosen bei weitem das giftigste.

Weiterhin gibt die Tabelle auch darüber Auskunft, welchen Einfluß die Art der Zufuhr auf die Wirksamkeit und Giftigkeit der einzelnen Mittel hat. Die größten Unterschiede treten dabei wieder beim Chloralhydrat und Avertin auf. Die Barbitursäuren verhalten sich hierbei nicht übereinstimmend. Während die Narkotika Evipan und Eunarcon Unterschiede in der Giftigkeit bei intravenöser und subkutaner Zufuhr zeigen, sind Pernocton und Rectidon subkutan und intravenös praktisch gleich giftig. Ob dies mit der mehr oder weniger großen Resorptions- oder Abbaufähigkeit zusammenhängt, wie es vielleicht aus meinen Versuchen zu entnehmen wäre, müßte noch durch quantitative Untersuchungen entschieden werden.

In meinen Tabellen habe ich dann noch für jedes Mittel das Verhältnis des Molekulargewichtes zu den von mir bestimmten Dosen berechnet, und zwar Millimol/kg Tier, um auch daraus einen Vergleich ziehen zu können. Wenn man annimmt, daß die Pharmaka im tierischen und menschlichen Körper als ganze Moleküle wirksam sind, so ergibt sich, wenn ich dieses für meine untersuchten Narko-

tika anwende, daß je niedriger das Molekulargewicht ist, auch mehr Moleküle zur Wirkung nötig sind. Es geht dies klar aus den Werten für das Avertin und Chloralhydrat hervor. Auch für das Pernocton und das Rectidon, die in ihren auf 1 Kilo Tier bezogenen Werten fast übereinstimmen, machen sich jetzt durch die andere Molekülgröße Unterschiede bemerkbar.

Zum Schluß habe ich auch wieder, wie bei den Salamanderversuchen, die relativen therapeutischen Breiten (= Quotient aus minimal tödlicher und narkotischer Dosis) der 6 Narkotika berechnet und konnte auch für die weiße Maus die große therapeutische Breite des Evipans, besonders bei subkutaner Zufuhr, bestätigen. Das Chloralhydrat liegt dabei wieder verhältnismäßig tief.

Auch über das Auftreten von Krämpfen, sowie das Verhalten der Reflexe und der Atmung geben die Tabellen Auskunft, ebenso sind darin die Zeiten bis zum Eintritt der Narkosewirkung, des Todes und die Erholungszeiten berücksichtigt. Zu Beginn nach der Injektion war die Atmung immer beschleunigt. Die Atemfrequenz ging dann aber mit zunehmender Narkose stark zurück. Bei intravenöser Zufuhr trat nach tödlichen Dosen bald meist Schnappatmung auf. Die Tiere starben alle durch primäre Atemlähmung. Tomisch-klonische Krämpfe traten fast regelmäßig auf und waren besonders heftig bei den chemisch nahe verwandten Präparaten Evipan und Eunarcon. Bei den nicht zur Seitenlage führenden Dosen begannen zuerst Gangstörungen in den Hinterbeinen, dann auch in den Vorderbeinen sich bemerkbar zu machen.

In der Literatur konnte ich Angaben über die Wirkung und Dosierung an weißen Mäusen bei intravenöser Injektion nur von Avertin finden; bei subkutaner Injektion nur von Avertin, Pernocton und Evipan. Föckler (6) fand für das Avertin bei subkutaner Einspritzung als Dos. narc. min. 0,3/kg und als Dos. letal. min. 0,5/kg, Werte, die also im wesentlichen mit meinen Ergebnissen übereinstimmen. Das Pernocton ist von Boedecker und Ludwig (3) im Laboratorium der Herstellerfirma Riedel & Co. näher untersucht worden. Sie geben für die Maus subkutan als narkotische Dosis 0,025/kg und als tödliche Dosis 0,15/kg an. Diese Werte liegen etwas niedriger als meine Zahlen. Für das Evipan bestimmte Weese (19) bei subkutaner Zufuhr die Dos. narc. min. mit 0,1 0,125 pro kg und die Dos. letal. min. mit 0,5/kg und bei intravenöser Zufuhr die Dos. narc. min. mit 0,12/kg, während Föckler (6) für dasselbe Narkotikum als leicht narkotische Dosis 0,05/kg und als eben tödliche Dosis 0,25/kg subkutan fand. Die Unterschiede gegenüber meinen Ergebnissen sind wahrscheinlich auf Reaktionsunterschiede infolge der Verschiedenheit des Tiermaterials und wohlmöglich auch in der Jahreszeit zurückzuführen.

4. Versuche an Kaninchen.

Im Anschluß an die Untersuchungen an Salamanderlarven und an weißen Mäusen führte ich noch Versuche am Kaninchen aus

ch bestimmte dabei mit Rücksicht auf das zur Verfügung stehende Tiermaterial nur die minimal tödlichen Dosen. Es wurden Tiere im Gewicht von 2—3 kg benutzt. Die Zufuhr der Narkotikumlösungen erfolgte in die Vene des Kaninchenohres. Die Dauer der Einspritzung betrug dabei immer 2 Minuten. Für jede Versuchsreihe verbrauchte ich ungefähr 4—6 Tiere. Als Dos. letal. min. für das Kaninchen (intravenös) konnte ich die in Tabelle XVI angeführten Werte ermitteln. Auch hier zeigt sich wieder die Verwandtschaft der Barbitursäurepräparate, die sich als weit giftiger erwiesen als Avertin und besonders Chloralhydrat. Die größte Giftwirkung hat auch am Kaninchen wiederum das Eunarcon.

In der Literatur fand ich Werte für die Dos. letal. min. von Avertin, Pernocton und Chloralhydrat am Kaninchen (intravenös) niedergelegt. Eichholtz (5) gibt für das Avertin 0,12—0,15/kg an. Boedecker und Ludwig (3) sowie Bumm (4) finden für Pernocton den Wert 0,07/kg. Bei Flury und Zernik (7) war der Wert für Chloralhydrat 0,6/kg. Diese Zahlen konnte ich auch bei meinen Kaninchenversuchen im wesentlichen bestätigen.

III. Besprechung der Versuchsergebnisse.

Als Ergebnis meiner Untersuchungen konnte ich bei den vier Barbitursäurepräparaten eine gewisse Übereinstimmung in der Wirksamkeit feststellen. Andererseits standen sich die beiden übrigen chemisch anders aufgebauten Narkotika Avertin und Chloralhydrat in ihrer Wirksamkeit verhältnismäßig nahe. Diese Teilung der Basisnarkotika in zwei zusammengehörige Gruppen zeigt sich besonders deutlich bei den an den beiden Warmblütertierarten gefundenen Werten; während diese Gruppierung bei den Salamanderversuchen sich nicht so durchführen läßt. Hier hat sich das Avertin mit einer lähmenden Schwellenkonzentration von 1:40000 als das wirksamste erwiesen, dagegen das Chloralhydrat mit 1:700 als das schwächste Narkotikum. Was die Giftigkeit der Narkotika, gemessen an der Dos. let. min., bei den Salamanderlarven anbetrifft, so ist das Evipan als das giftigste anzusehen. Die verschiedene Reaktion der Warmblüter gegenüber derjenigen der Salamanderlarven dürfte auf die Verschiedenheit der Versuchsbedingungen insbesondere wohl auch auf die besonderen Resorptionsverhältnisse bei den Larvenversuchen zurückzuführen sein.

Bei den weißen Mäusen und Kaninchen sind die vier Barbitursäurepräparate im großen und ganzen als bedeutend giftiger zu bezeichnen als Avertin und Chloralhydrat. Das giftigste aller Präparate ist jedoch bei den beiden Tierarten das Eunarcon. Die Art der Zufuhr (subkutan oder intravenös) an der weißen Maus hat bei den beiden chemisch nahe verwandten Präparaten Pernocton und Rectiton fast gar keine Unterschiede in der Stärke der Wirksamkeit er-

geben. Bei den anderen Mitteln lassen sich jedoch Verschiedenheiten nachweisen.

Wesentlich für die klinische Brauchbarkeit der Narkotika ist vor allem die therapeutische Breite. In dieser Hinsicht steht das Evipan am günstigsten da.

IV. Zusammenfassung.

1. Die Basisnarkotika Avertin, Pernocton, Rectidon, Evipan und Eunarcon wurden im Vergleich zum Chloralhydrat an Feuersalamanderlarven, weißen Mäusen und an Kaninchen vergleichend pharmakologisch untersucht.
2. An Salamanderlarven wurden die lähmenden und tödlichen Schwellenkonzentrationen bestimmt. Die niedrigste lähmende Schwellenkonzentration fand sich beim Avertin; die niedrigste tödliche dagegen beim Evipan. Die geringste Wirksamkeit, gemessen an der lähmenden Schwellenkonzentration, zeigte Chloralhydrat; die geringste Giftigkeit, gemessen an der tödlichen Schwellenkonzentration, wies Rectidon auf. Die größte relative therapeutische Breite, gemessen am Quotienten aus tödlicher und lähmender Schwellenkonzentration, besitzt das Evipan; die geringste das Chloralhydrat.
3. An weißen Mäusen wurden die minimal wirksamen (Dos. effic.), minimal narkotischen (Dos. narc. min.) und minimal tödlichen Dosen (Dos. letal. min.) bei subkutaner und intravenöser Zufuhr in g kg Tier bestimmt und auf Millimol kg umgerechnet. Gemessen an der minimal narkotischen und wirksamen Dosis und ebenso an der minimal tödlichen Dosis sind die Barbitursäurepräparate am wirksamsten. Die größte relative therapeutische Breite besitzt das Evipan bei subkutaner Zufuhr. Das giftigste Mittel dieser Reihe ist das Eunarcon. Nur geringe Unterschiede in der Art der Zufuhr wurden bei Pernocton und Rectidon gefunden.
4. Am Kaninchen wurden ausschließlich bei intravenöser Injektion die minimal tödlichen Dosen (Dos. letal. min.) bestimmt. Hier erwies sich Eunarcon als das giftigste. Ihm folgt in kurzem Abstand Rectidon, dann Evipan und Pernocton; während Avertin nur wieder halb so giftig ist wie Pernocton, aber doch noch rund 4 mal giftiger als Chloralhydrat, das sich als annähernd 17 mal weniger wirksam erwies als Eunarcon.

Zum Schluß spreche ich Herrn Professor Dr. med. O. Geßner für die Anregung zu den vorliegenden Untersuchungen und für die wertvolle Unterstützung bei der Arbeit meinen aufrichtigsten Dank aus.

Tabelle I.

Die lähmenden (narkotischen) Schwellenkonzentrationen der Narkotika für Salamanderlarven.

Avertin			Pernocton			Rectidon			Evipan			Eunarcon			Chloralhydrat		
Konz.	Lähmung	Erhlg.	Konz.	Lähmung	Erhlg.	Konz.	Lähmung	Erhlg.	Konz.	Lähmung	Erhlg.	Konz.	Lähmung	Erhlg.	Konz.	Lähmung	Erhlg.
1 : 30000	80		1 : 1000	10		1 : 4000	60		1 : 6000	70		1 : 6000	60		1 : 600	140	
1 : 40000	110	10	**1 : 1250**	55	135	**1 : 5000**	75	160	**1 : 8000**	80	70	**1 : 7000**	80	185	**1 : 700**	165	60
1 : 50000	0	—	1 : 1500	0	—	1 : 6000	0	—	1 : 9000	0	—	1 : 8000	0	—	1 : 800	0	—

Tabelle II.

Die tödlichen Schwellenkonzentrationen der Narkotika für Salamanderlarven.

Avertin		Pernocton		Rectidon		Evipan		Eunarcon		Chloralhydrat	
Konz.	Tod	Konz.	Tod	Konz.	Tod	Konz.	Tod	Konz.	Tod	Konz.	Tod
1 : 1000	50	1 : 100	85	1 : 400	65	1 : 50	32	1 : 200	70	1 : 75	105
1 : 1250	0	**1 : 150**	150	**1 : 450**	70	**1 : 75**	40	**1 : 250**	76	**1 : 100**	140
1 : 1500	0	1 : 200	0	1 : 500	0	1 : 100	0	1 : 300	0	1 : 150	0

Anmerkung: Die Zahlen in den Spalten: Lähmung, Erholung und Tod = Zeit in Minuten bis zum Eintritt der Lähmung, Erholung, bezw. des Todes.

Tabelle III.

Avertin

Mäuse subkutan.

Nr.	Gew. der Tiere	Konz. d. Lsg. in g%	Menge der Lsg. in ccm	g absolut	g/kg Tier	Milli-mol/kg Tier	W.	N.	Tod	S.	G.	K.	R.	Pharmakologische Wirkung A.	Z_0	Z_1	Z_2	Bemerkungen
1	17,2	1	0,14	0,0014	0,080	0,283	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	
2	15,65	1	0,16	0,0016	**0,100**	**0,354**	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	
3	16,7	2	0,15	0,0030	0,180	0,637	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	
4	18,1	2	0,18	0,0036	**0,200**	**0,707**	—	+	—	+	—	—	+	—	7'	22'	—	
5	15,3	2	0,17	0,0034	0,220	0,778	—	+	—	+	—	—	+	—	6'	20'	—	
6	16,2	2	0,20	0,0040	0,250	0,884	—	+	—	+	—	—	+	beschl.	4'	24'	—	
7	15,2	2	0,23	0,0046	0,300	1,061	—	+	—	+	—	—	—	„	4'	35'	—	
8	16,4	2	0,45	0,0090	0,550	1,945	—	+	—	—	—	—	—	„	7'	1Std. 30'	—	
9	17,3	2	0,48	0,0095	0,550	1,945	—	+	—	+	—	—	—	„	5'	1Std. 45'	—	
10	17,1	2	0,48	0,0097	**0,570**	**2,016**	—	+	+	+	—	—	—	vertieft	5'	—	—	nach 1 Std. 15'
11	16,45	2	0,47	0,0094	0,570	2,016	—	+	+	+	—	—	—	„	5'	—	—	nach 1 Std. 12'
12	19,35	2	0,56	0,0112	0,580	2,051	—	+	+	+	—	—	—	„	4'	—	—	nach 58'

Zeichenerklärung:

W. = wirksame Dosis, N. = Narkose, S. = spontane Seitenlage, G. = Gangstörung, A. = Atmung, K. = Krämpfe, R. = Reflexe, Z_0 = Zeit bis zum Eintritt der Narkose, Z_1 = Dauer der Narkose, Z_2 = Erholungszeit nach dem Erwachen bis zum Auftreten von spontanen Bewegungen.

Tabelle IV.

Avertin

Mäuse intravenös.

Nr.	Gew. der Tiere	Konz. d. Lsg. in g%	Menge d. Lsg. in ccm	g absolut	g/kg Tier	Millimol/kg Tier	Pharmakologische Wirkung W.	N.	Tod	S.	G.	K.	R.	A.	Z_0	Z_1	Z_2	Bemerkungen
1	18,45	1,5	0,09	0,0013	0,070	0,248	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	
2	17,45	1,5	0,095	0,0014	**0,080**	**0.283**	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	
3	16,55	1,5	0,11	0,0016	0,100	0,354	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	
4	18,3	1,5	0,16	0,0024	0,130	0,460	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	
5	17,25	1,5	0,16	0,0024	**0,140**	**0.495**	—	+	—	+	—	+	—	beschl.	0	12'	4'	
6	21,75	2	0,20	0,0040	0,184	0,651	—	+	—	+	—	+	—	„	0	20'	7'	
7	18,2	2	0,175	0,0035	0,192	0,679	—	+	—	+	—	+	—	„	0	$15^1/_2$'	4'	
8	18,5	3	0,16	0,0048	0,260	0,920	—	+	—	+	—	+	—	„	0	30'	5'	Schnappatmung
9	17,4	3	0,16	0,0047	0,270	0,955	—	+	—	+	—	+	—	„	0	1 Std.	5'	Schnappatmung
10	16,35	3	0,155	0,0046	**0,280**	**0,990**	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	Kloni
11	17,75	3	0,17	0,0050	0,280	0,990	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	
12	16,75	3	0,16	0,0048	0,287	1,015	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	

Zeichenerklärung:

W. = wirksame Dosis, N. = Narkose, S. = spontane Seitenlage, G. = Gangstörung, A. = Atmung, K. = Krämpfe, R. = Reflexe, Z_0 = Zeit bis zum Eintritt der Narkose, Z_1 = Dauer der Narkose, Z_2 = Erholungszeit nach dem Erwachen bis zum Auftreten von spontanen Bewegungen.

Tabelle V.

Pernocton

Mäuse subkutan.

Nr.	Gew. der Tiere	Konz. d. Lsg. in g%	Menge d. Lsg. in ccm	g absolut	g/kg Tier	Millimol/kg Tier	Pharmakologische Wirkung W.	N.	Tod	S.	G.	K.	R.	A.	Z_0	Z_1	Z_2	Bemerkungen
1	16,8	0,25	0,07	0,00017	0,010	0,031	–	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	
2	15,3	0,25	0,12	0,0003	**0,020**	**0,062**	+	–	–	–	+	–	+	–	–	–	–	
3	15,5	0,25	0,19	0,00047	0,030	0,092	+	–	–	–	+	–	+	–	–	–	–	
4	18,0	0,25	0,22	0,00054	**0,030**	**0,092**	–	+	–	+	–	–	+	–	12'	36'	–	
5	15,75	0,25	0,25	0,00063	0,040	0,123	–	+	–	+	–	–	+	–	19'	2 Std. 45'	–	
6	16,1	0,5	0,26	0,0013	0,080	0,246	–	+	–	+	–	+	+	–	6'	5 „ 28'	–	
7	16,6	0,5	0,33	0,00166	0,100	0,308	–	+	–	+	–	+	+	–	6'	6 „ 25'	–	
8	15,85	1	0,19	0,0019	0,120	0,369	–	+	–	+	–	+	+	–	5'	7 „ 20'	–	
9	17,6	1	0,21	0,0021	0,120	0,369	–	+	–	+	–	+	+	beschl.	6'	7 „	–	
10	17,4	1	0,23	0,00226	**0,130**	**0,400**	–	+	+	+	–	+	–	–	6'	–	–	nach 32'
11	16,4	0,5	0 46	0,0023	0,140	0,431	–	+	+	+	–	+	–	–	6'	–	–	nach 25'
12	16,55	1	0,23	0,0023	0,140	0,431	–	+	+	+	–	+	–	–	4'	–	–	nach 57'

Zeichenerklärung:

W. = wirksame Dosis, N. = Narkose, S. = spontane Seitenlage, G. = Gangstörung, A. = Atmung, K. = Krämpfe, R. = Reflexe, Z_0 = Zeit bis zum Eintritt der Narkose, Z_1 = Dauer der Narkose, Z_2 = Erholungszeit nach dem Erwachen bis zum Auftreten von spontanen Bewegungen.

Tabelle VI.

Pernocton

Mäuse intravenös.

Nr.	Gew. der Tiere	% onz. d. Lsg. in g%	Menge d. Lsg. in ccm	g absolut	g/kg Tier	Milli-mol/kg Tier	Pharmakologische Wirkung										Bemerkungen
							W.	N.	Tod	S.	G.	K.	R.	A.	Z_0	Z_1	Z_2	
1	17,4	0,5	0,018	0,00009	0,005	0,015	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	
2	16,75	0,5	0,035	0,00017	**0,010**	**0,031**	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	
3	18,65	0,5	0,036	0,00018	0,010	0,031	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	
4	16,15	0,5	0,065	0,00032	0,020	0,062	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	
5	18,35	1	0,055	0,00055	**0,030**	**0,092**	—	+	—	+	—	+	+	beschl.	0	2 Std.	20'	
6	17,35	1	0,07	0,0007	0,040	0,123	—	+	—	—	—	+	+	„	0	1 „ 30'	20'	R. gesteigert
7	19,75	1	0,12	0,0012	0,060	0,185	—	+	—	+	—	+	—	verlangs.	0	8 „	?	
8	20,0	1	0,20	0,0020	0,100	0,308	—	+	—	+	—	+	—	„	0	5 „	35'	Schnappatmung
9	17,3	1	0,21	0,0021	0,120	0,369	—	+	—	+	—	+	—	unregelm.	0	—	30'	
10	18,2	1	0,24	0,0024	**0,130**	**0,400**	—	+	+	+	—	—	—	—	0	—	—	n. 1 Std. 30' Schnappatm.
11	17,55	1	0,23	0,0023	0,130	0,400	—	+	+	+	—	—	—	—	0	—	—	n. 3 Std. 30' „
12	16,1	1	0,225	0,00225	0,140	0,431	—	+	+	+	—	—	—	—	0	—	—	nach 45' „

Zeichenerklärung:

W. = wirksame Dosis, N. = Narkose, S. = spontane Seitenlage, G. = Gangstörung, A. = Atmung, K. = Krämpfe, R. = Reflexe, Z_0 = Zeit bis zum Eintritt der Narkose, Z_1 = Dauer der Narkose, Z_2 = Erholungszeit nach dem Erwachen bis zum Auftreten von spontanen Bewegungen.

Tabelle VII.

Rectidon

Mäuse subkutan.

Nr.	Gew. der Tiere	Konz. d. Lsg. in g%	Menge d. Lsg. in ccm	g absolut	g/kg Tier	Millimol/kg Tier	W.	N.	Tod	S.	G.	K.	R.	Pharmakologische Wirkung A.	Z_0	Z_1	Z_2	Bemerkungen
1	15,3	0,25	0,12	0,0003	0,020	0,059	−	−	−	−	−	−	+	−	−	−	−	
2	17,4	0,5	0,10	0,00052	**0,030**	**0,089**	+	−	−	−	+	−	+	−	−	−	−	
3	16,3	0,5	0,13	0,00065	0,040	0,118	+	−	−	−	+	−	+	−	−	−	−	
4	15,8	0,5	0,13	0,00063	0,040	0,118	+	−	−	−	+	−	+	−	−	−	−	
5	17,2	0,5	0,17	0,00086	**0,050**	**0,148**	−	+	−	+	−	−	+	−	11'	35'	−	
6	16,25	1	0,13	0,0013	0,080	0,236	−	+	−	+	−	−	+	−	9'	1Std. 5'	−	
7	19,4	1	0,21	0,0021	0,110	0,324	−	+	−	+	−	−	−	−	6'	1Std. 30'	−	
8	15,35	1	0,18	0,0018	0,120	0,354	−	+	−	+	−	−	−	−	6'	1Std. 32'	−	
9	16,5	1	0,20	0,0020	0,120	0,354	−	+	−	+	−	−	−	−	7'	2Std. 11'	−	
10	17,3	1	0,23	0,0023	**0,130**	**0,383**	−	+	+	+	−	+	−	beschl.	5'30''	−	−	n. 1 Std. 15'
11	18,35	1	0,26	0,0026	0,140	0,413	−	+	+	+	−	+	−	„	5'	−	−	n. 1 Std. 12'
12	16,3	1	0,23	0,0023	0,140	0,413	−	+	+	+	−	+	−	„	5'	−	−	n. 1 Std. 10'

Zeichenerklärung:

W. = wirksame Dosis, N. = Narkose, S. = spontane Seitenlage, G. = Gangstörung, A. = Atmung, K. = Krämpfe, R. = Reflexe, Z_0 = Zeit bis zum Eintritt der Narkose, Z_1 = Dauer der Narkose, Z_2 = Erholungszeit nach dem Erwachen bis zum Auftreten von spontanen Bewegungen.

Tabelle VIII.

Rectidon

Mäuse intravenös.

Nr.	Gew. der Tiere	Konz. d. Lsg. in g%	Menge d. Lsg. in ccm	g absolut	g/kg Tier	Milli-mol/kg Tier	Pharmakologische Wirkung										Bemerkungen
							W.	N.	Tod	S.	G.	K.	R.	A.	Z_0	Z_1	Z_2	
1	17,4	0,5	0,035	0,00017	0,010	0,030	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	
2	16,8	0,5	0,035	0,00017	0,010	0,030	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	
3	18,3	0,5	0,07	0,00037	**0,020**	**0,059**	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	
4	18,25	0,5	0,07	0,00037	0,020	0,059	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	
5	18,9	0,5	0,11	0,00057	0,030	0,089	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	
6	18,35	1	0,073	0,00073	**0,040**	**0,118**	—	+	—	+	—	—	—	—	0	1Std. 5'	10'	
7	17,1	1	0,07	0,0007	0,040	0,118	—	+	—	+	—	—	—	—	0	1Std.	8'	
8	17,7	1	0,14	0,0014	0,080	0,236	—	+	—	+	—	—	—	—	0	2Std. 15'	15'	
9	17,7	1	0,18	0,0018	0,100	0,295	—	+	—	+	—	—	—	—	0	1Std. 40'	10'	
10	17,15	1	0,19	0,0019	0,110	0,324	—	+	—	+	—	—	—	verlangs.	0	1Std. 20'	12'	
11	16,4	1	0,20	0,0020	**0,120**	**0,354**	—	+	+	+	—	—	—	—	0	—	—	nach 14'
12	16,6	1	0,20	0,0020	0,120	0,354	—	+	+	+	—	—	—	—	0	—	—	nach 26'

Zeichenerklärung:

W. = wirksame Dosis, N. = Narkose, S. = spontane Seitenlage, G. = Gangstörung, A. = Atmung, K. = Krämpfe, R. = Reflexe, Z_0 = Zeit bis zum Eintritt der Narkose, Z_1 = Dauer der Narkose, Z_2 = Erholungszeit nach dem Erwachen bis zum Auftreten von spontanen Bewegungen.

Tabelle IX.

Evipan

Mäuse subkutan.

Nr.	Gew. der Tiere	Konz. d. Lsg. in g%	Menge d. Lsg. in ccm	g absolut	g/kg Tier	Millimol/kg Tier	Pharmakologische Wirkung W.	N.	Tod	S.	G.	K.	R.	A.	Z_0	Z_1	Z_2	Bemerkungen
1	16,5	0,5	0,10	0,00049	0,030	0,116	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	
2	16,35	0,5	0,13	0,00065	0,040	0,155	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	
3	15,2	0,5	0,15	0,00076	**0,050**	**0,194**	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	
4	16,5	0,5	0,24	0,0012	**0,070**	**0,271**	—	+	—	+	—	+	+	—	15'	21'	—	
5	15,75	0,5	0,22	0,0011	0,070	0,271	—	+	—	+	—	+	+	beschl.	10'	27'	—	
6	16,55	1	0,41	0,0041	0,250	0,969	—	+	—	+	—	+	+	—	7'	1 Std.	40'	—
7	15,6	1	0,47	0,0047	0,300	1,162	—	+	—	+	—	+	—	—	3'	2 „		—
8	16,9	1	0,59	0,0059	0,350	1,356	—	+	—	+	—	+	—	beschl.	4'	2 „	25'	—
9	16,4	1	0,59	0,0059	0,360	1,395	—	+	—	+	—	+	—	verlangs.	5'	2 „	30'	—
10	15,25	1	0,58	0,0058	**0,380**	**1,472**	—	+	+	+	—	+	—		3'	—		—
11	15,75	1	0,60	0,0060	0,380	1,472	—	+	+	+	—	+	—	—	4'	—		—
12	15,25	1	0,61	0,0061	0,400	1,550	—	+	+	+	—	+	—	verlangs.	5'			—

nach 49'
nach 56'
nach 35'

Zeichenerklärung:

W. = wirksame Dosis, N. = Narkose, S. = spontane Seitenlage, G. = Gangstörung, A. = Atmung, K. = Krämpfe, R. = Reflexe, Z_0 = Zeit bis zum Eintritt der Narkose, Z_1 = Dauer der Narkose, Z_2 = Erholungszeit nach dem Erwachen bis zum Auftreten von spontanen Bewegungen.

Tabelle X.

Evipan

Mäuse intravenös.

Nr.	Gew. der Tiere	Konz. d. Lsg. in g%	Menge d. Lsg. in ccm	g absolut	g/kg Tier	Millimol/kg Tier	Pharmakologische Wirkung W.	N.	Tod	S.	G.	K.	R.	A.	Z_0	Z_1	Z_2	Bemerkungen
1	15,5	0,5	0,03	0,00015	0,010	0,039	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	
2	17,6	0,5	0,07	0,00035	**0,020**	**0,078**	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	
3	17,1	0,5	0,07	0,00035	0,020	0,078	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	
4	16,75	0,5	0,10	0,0005	0,030	0,116	+	—	—	—	+	+	+	beschl.	—	—	—	
5	17,5	1	0,09	0,00088	**0,050**	**0,194**	—	+	—	+	—	+	+	„	0	10'	11'	
6	16,4	2	0,10	0,00197	0,120	0,465	—	+	—	+	—	+	+	„	0	2 Std.	35'	
7	16,6	2	0,11	0,0022	0,130	0,504	—	+	—	+	—	+	+	„	0	1 „ 45'	40'	
8	17,25	2	0,12	0,0024	0,140	0,542	—	+	—	+	—	+	+	„	0	1 „ 50'	32'	
9	16,65	2	0,115	0,0023	0,140	0,542	—	+	—	+	—	+	+	verlangs.	0	2 „ 5'	30'	
10	16,45	2	0,125	0,0025	**0,150**	**0,581**	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	
11	16,15	2	0,12	0,0024	0,150	0,581	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	
12	16,7	2	0,135	0,0027	0,160	0,620	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	

Zeichenerklärung:

W. = wirksame Dosis, N. = Narkose, S. = spontane Seitenlage, G. = Gangstörung, A. = Atmung, K. = Krämpfe, R. = Reflexe, Z_0 = Zeit bis zum Eintritt der Narkose, Z_1 = Dauer der Narkose, Z_2 = Erholungszeit nach dem Erwachen bis zum Auftreten von spontanen Bewegungen.

Tabelle XI.

Eunarcon

Mäuse subkutan.

Nr.	Gew. der Tiere	Konz. d. Lsg. in g%	Menge d. Lsg. in ccm	g absolut	g/kg Tier	Millimol/kg Tier	W.	N.	Tod	S.	G.	K.	R.	Pharmokologische Wirkung A.	Z_0	Z_1	Z_2	Bemerkungen
1	15,0	0,25	0,18	0,00045	0,030	0,092	—	—	--	—	—	—	+	—	—	—	—	
2	15,4	0,25	0,25	0,00062	**0,040**	**0,123**	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	
3	16,1	0,25	0,26	0,00064	0,040	0,123	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	
4	16,7	0,5	0,17	0,00084	**0,050**	**0,154**	—	+	—	+	—	+	+	beschl.	19'	1 Std.	45' —	
5	15,8	0,5	0,22	0,0011	0,070	0,215	--	+	—	+	—	+	—	„	7'	2 „	—	
6	15,55	0,5	0,24	0,0012	0,080	0,246	—	+	—	+	—	+	—	„	7'	2 „	20' —	
7	16,65	0,5	0,30	0,0015	0,090	0,277	--	+	—	+	—	+	—	„	9'	2 „	25' —	
8	15,2	0,5	0,36	0,0018	0,120	0,369	—	+	—	+	—	+	—	„	8'	2 „	10' —	
9	15,8	0,5	0,48	0,0024	0,150	0,462	—	+	—	+	—	+	—	—	3'	2 „	20' —	Schnappatmg.
10	15,9	0,5	0,54	0,0027	**0,170**	**0,523**	-	+	+	+	—	—	—	—	4'		— —	nach 25'
11	15,5	0,5	0,56	0,0028	0,180	0,554	—	+	+	+	—	-	—	—	4'		— —	nach 24'
12	17,3	0,5	0,62	0,0031	0,180	0,554	—	+	+	+	—	—	—	—	4'		— —	nach 27'

Zeichenerklärung:

W. = wirksame Dosis, N. = Narkose, S. = spontane Seitenlage, G. = Gangstörung, A. = Atmung, K. = Krämpfe, R. = Reflexe, Z_0 = Zeit bis zum Eintritt der Narkose, Z_1 = Dauer der Narkose, Z_2 = Erholungszeit nach dem Erwachen bis zum Auftreten von spontanen Bewegungen.

Tabelle XII.

Eunarcon

Mäuse intravenös.

Nr.	Gew. der Tiere	Konz. d. Lsg. in g%	Menge der Lsg. in ccm	g absolut	g/kg Tier	Milli-mol/kg Tier	Pharmakologische Wirkung										Bemerkungen
							W.	N.	Tod	S.	G.	K.	R.	A.	Z_0	Z_1	Z_2	
1	17,4	0,5	0,034	0,00017	0,010	0,031	−	−	−	−	−	−	+	−	−	−	−	
2	16,8	0,5	0,034	0,00017	0,010	0,031	−	−	−	−	−	−	+	−	−	−	−	
3	15,9	0,5	0,065	0,00032	**0,020**	**0,062**	+	−	−	−	+	−	+	−	−	−	−	
4	16,3	0,5	0,065	0,00032	0,020	0,062	+	−	−	−	+	−	+	−	−	−	−	
5	17,1	0,5	0,10	0,00051	**0,030**	**0,092**	−	+	−	+	−	+	+	beschl.	0	4'	2'	
6	16,2	0,5	0,095	0,00048	0,030	0,092	−	+	−	+	−	+	+	„	0	3'	4'	
7	18,15	1	0,09	0,0009	0,050	0,154	−	+	−	+	−	+	+	„	0	35'	15'	Schnappatmung
8	16,7	1	0,12	0,00117	0,070	0,215	−	+	−	+	−	+	+	„	0	30'	15'	„
9	17,25	1	0,14	0,0014	0,080	0,246	−	+	−	+	−	+	+	„	0	30'	15'	Schnappatm. R. gesteig.
10	15,6	1	0,124	0,00124	0,080	0,246	−	+	−	−	−	+	+	„	0	35'	15'	„ „ „
11	16,75	1	0,134	0,00134	**0,080**	**0,246**	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	
12	16,6	1	0,150	0,0015	0,090	0,277	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	

Zeichenerklärung:

W. = wirksame Dosis, N. = Narkose, S. = spontane Seitenlage, G. = Gangstörung, A. = Atmung, K. = Krämpfe, R. = Reflexe, Z_0 = Zeit bis zum Eintritt der Narkose, Z_1 = Dauer der Narkose, Z_2 = Erholungszeit nach dem Erwachen bis zum Auftreten von spontanen Bewegungen.

Tabelle XIII.

Chloralhydrat

Mäuse subkutan.

Nr.	Gew. der Tiere	Konz. d. Lsg. in g%	Menge d. Lsg. in ccm	g absolut	g/kg Tier	Millimol/kg Tier	Pharmakologische Wirkung W.	N.	Tod	S.	G.	K.	R.	A.	Z_0	Z_1	Z_2	Bemerkungen
1	16,4	1	0,33	0,0033	0,200	1,209	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	
2	17,3	1	0,40	0,0040	**0,230**	**1,391**	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	
3	15,25	1	0,38	0,0038	0,250	1,511	+	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	
4	17,9	1	0,48	0,0048	0,270	1,632	+	—	—	—	+	—	+	beschl.	—	—	—	
5	18,8	1	0,52	0,0052	**0,280**	**1,693**	—	+	—	+	—	—	+	„	14'	25'	28'	
6	17,5	1	0,49	0,0049	0,280	1,693	—	+	—	+	—	—	+	„	17'	1 Std. 27'	—	
7	16,75	5	0,23	0,0117	0,700	4,232	—	+	—	+	—	—	—	„	5'	7 „	—	
8	18,6	5	0,27	0,0134	0,720	4,353	—	+	—	+	—	—	—	„	8'	8 „ 20'	—	
9	16,5	5	0,25	0,0124	0,750	4,534	—	+	—	+	—	—	—	„	5'	7 „ 45'	—	
10	16,5	5	0,25	0,0127	**0,770**	**4,655**	—	+	+	+	—	—	—	verlangs.	6'	—	—	nach ca. 5 Std.
11	15,0	5	0,23	0,0115	0,770	4,655	—	+	+	+	—	—	—	„	8'	—	—	nach ca. 5 Std.
12	16,75	5	0,27	0,0134	0,800	4,837	—	+	+	+	—	—	—	„	6'	—	—	6 Std. 15'

Zeichenerklärung:

W. = wirksame Dosis, N. = Narkose, S. = spontane Seitenlage, G. = Gangstörung, A. = Atmung, K. = Krämpfe, R. = Reflexe, Z_0 = Zeit bis zum Eintritt der Narkose, Z_1 = Dauer der Narkose, Z_2 = Erholungszeit nach dem Erwachen bis zum Auftreten von spontanen Bewegungen.

Tabelle XIV.

Chloralhydrat

Mäuse intravenös.

Nr.	Gew. der Tiere	Konz. d. Lsg. in g%	Menge d. Lsg. in ccm	g absolut	g/kg Tier	Millimol/kg Tier	Pharmakologische Wirkung: W.	N.	Tod	S.	G.	K.	R.	A.	Z_0	Z_1	Z_2	Bemerkungen
1	17,1	2	0,075	0,0015	0,090	0,544	−	−	−	−	−	−	+	−	−	−	−	
2	16,8	2	0,085	0,0017	**0,100**	**0,604**	+	−	−	−	+	−	+	−	−	−	−	
3	16,05	2	0,095	0,0019	0,120	0,725	+	−	−	−	+	−	+	−	−	−	−	
4	17,05	2	0,185	0,0037	0,215	1,300	+	−	−	−	+	−	+	beschl.	−	−	−	
5	18,4	2	0,21	0,0042	0,230	1,391	+	−	−	−	+	−	+	„	−	−	−	
6	17,0	2	0,205	0,0041	**0,240**	**1,451**	−	+	−	+	−	−	+	„	0	15'	5'	
7	20,2	5	0,10	0,005	0,248	1,499	−	+	−	+	−	−	+	vertieft	0	30'	5'	
8	14,75	5	0,15	0,0074	0,500	3,023	−	+	−	+	−	−	−	„	0	6 Std. 30'	50'	
9	19,35	5	0,20	0,0099	0,510	3,083	−	+	−	+	−	+	−	„	0	8 „ 20'	1 Std.	
10	14,65	5	0,15	0,0076	0,517	3,126	−	+	−	+	−	+	−	„	0	8 „	1 „ 10'	Kloni
11	18,7	5	0,195	0,0097	**0,520**	**3,124**	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	
12	18,35	5	0,19	0,0095	0,520	3,124	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−	

Zeichenerklärung:

W. = wirksame Dosis, N. = Narkose, S. = spontane Seitenlage, G. = Gangstörung, A. = Atmung, K. = Krämpfe, R. = Reflexe, Z_0 = Zeit bis zum Eintritt der Narkose, Z_1 = Dauer der Narkose, Z_2 = Erholungszeit nach dem Erwachen bis zum Auftreten von spontanen Bewegungen.

Tabelle XV.

Zusammenstellung
der subkutanen und intravenösen Dosen an der weißen Maus.

Dosen	Art der Zufuhr	Avertin		Pernocton	
		g/kg	Millimol/kg	g/kg	Millimol/kg
Dos. effic.	subkutan	0,10	0,354	0,02	0,062
	intravenös	0,08	0,283	0,01	0,031
Dos. narcot. min.	subkutan	0,20	0,707	0,03	0,092
	intravenös	0,14	0,495	0,03	0,092
Dos. letal. min.	subkutan	0,57	2,016	0,13	0,400
	intravenös	0,28	0,990	0,13	0,400
relative therapeutische Breite	subkutan	2,85		4,33	
	intravenös	2,0		4,33	

Dosen	Art der Zufuhr	Rectidon		Evipan	
		g/kg	Millimol/kg	g/kg	Millimol/kg
Dos. effic.	subkutan	0,03	0,0 9	0,05	0,194
	intravenös	0.02	0,059	0,02	0,078
Dos. narcot. min.	subkutan	0.05	0,148	0,07	0,271
	intravenös	0,04	0,118	0,05	0,194
Dos. letal. min.	subkutan	0,13	0,383	0,38	1,472
	intravenös	0,12	0,354	0,15	0,581
relative therapeutische Breite	subkutan	2,6		5,43	
	intravenös	3,0		3,0	

Dosen	Art der Zufuhr	Eunarcon		Chloralhydrat	
		g/kg	Millimol/kg	g/kg	Millimol/kg
Dos. effic.	subkutan	0,04	0,123	0,23	1,391
	intravenös	0,02	0,062	0,10	0,604
Dos. narcot. min.	subkutan	0,05	0,154	0,28	1,693
	intravenö	0,03	0,092	0,24	1,451
Dos. letal. min.	subkutan	0,17	0,523	0,77	4,655
	intravenös	0.08	0,246	0,52	3,144
relative therapeutische Breite	subkutan	3,4		2,75	
	intravenös	2,67		2,17	

Tabelle XVI.

Die minimal tödlichen Dosen am Kaninchen

Präparat	Konz. d. Lsg. i. g %	g/kg Tier	Millimol/kg Tier
Avertin	3	0,15	0,530
Pernocton	10	0,07	0,215
Rectidon	10	0,04	0,118
Evipan	5	0,052	0,201
Eunarcon	10	0,035	0,108
Chloralhydrat	25	0,59	3,567

Schrifttum.

1. Beck u. Lendle: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 164, S. 188 (1931).
2. Behrends: Dissert. Marburg 1933.
3. Boedecker u. Ludwig: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 139, S. 361 (1929).
4. Bumm, R.: Dt. Zeitschr. f. Chir., Bd. 202, S. 289 (1927).
5. Eichholtz: Dt. Med. Wochschr. 1927, S. 710.
6. Föckler: Dissert. Halle 1933.
7. Flury u. Zernik: Toxische u. letale Dosen für die gebräuchlichsten Gifte und Versuchstiere. Aus E. Abderhalden: Handbuch d. biologischen Arbeitsmethoden.
8. Geßner, O.: Arch. f. exp. Path. u Pharm., Bd. 142, S. 62 (1929).
9. Geßner, O. u. Schlenkert: Zeitschr. f. exp. Med., Bd. 73, S. 586 (1930).
10. Heffter: Hdb. d. exp. Pharm. Ergänzungswerk, Bd. 2, Berlin 1936.
11. Hesse, Lendle, Schoen: Allgemeinnarkose u. örtliche Betäubung, Leipzig 1934.
12. Kärber u. Lendle: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 142, S. 1 (1929).
13. Klein: Zeitschr. f. exp. Med., Bd. 99, S. 44 (1936).
14. Lendle: Klin. Wochschr. 1930, II, S. 1609.
15. Lendle: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 144, S. 76 (1929).
16. Lendle u. Tunger: Klin. Wochschr. 1930, II, S. 1293.
17. Meyer-Gottlieb: Die exp. Pharm. Berlin u. Wien 1936.
18. Tunger: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 160, S. 74 (1931).
19. Weese: Dt. Med. Wochschr. 1932, S. 1205.
20. Weese: Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 181, S. 46 (1936).

Lebenslauf.

Am 21. August 1908 wurde ich, Otto August Fritz Müller, als Sohn des Magistratskassierers Friedrich Müller in Halle geboren. Nach dreijähriger Vorschulzeit besuchte ich zuerst die Oberrealschule der Franckeschen Stiftungen und später die Städtische Oberrealschule in Halle (S.), wo ich Ostern 1927 die Reifeprüfung bestand. Nach dreijähriger Tätigkeit als Apothekerpraktikant studierte ich ab Ostern 1930 in Halle Medizin und Pharmazie. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich am 2. August 1933, die pharmazeutische Prüfung im Frühjahr 1934, beide in Halle. Im Sommersemester 1935 studierte ich in Greifswald, danach wieder in Halle, wo ich am 23. Juni 1936 die ärztliche Prüfung bestand. Als Medizinal-Praktikant war ich drei Monate in der Universitäts-Frauenklinik Halle tätig, danach 5 Monate im Pharmakologischen Institut Halle.

Meine akademischen Lehrer in Halle waren: Abderhalden, Brugsch, Clausen, Eckert-Möbius, Geßner, Goebel, Grouven, Grund, Hoffmann, Klatt, Noack, Nürnberger, Schmidt, Stieve, Voelcker, Vorländer, Wätjen.

In Greifswald: Goroncy, Jacobi, Katsch, Loeschcke, de Rudder.

Eduard Klinz Buchdruck-Werkstätten Halle (Saale), Dölauer Str. 14
Spezialdruckerei für wissenschaftliche Werke und Dissertationen